

A. Chérif<sup>1</sup>, S. Demirdjian<sup>1</sup>, C. Dufour<sup>2</sup>, S. Babai<sup>3</sup>, A. Paci<sup>1</sup>, F. Lemare<sup>1</sup>

(1) Département de Pharmacie Clinique, (2) Département de Pédiatrie, (3) Centre régional de Pharmacovigilance de Créteil

(1) et(2) Institut de Cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

## INTRODUCTION

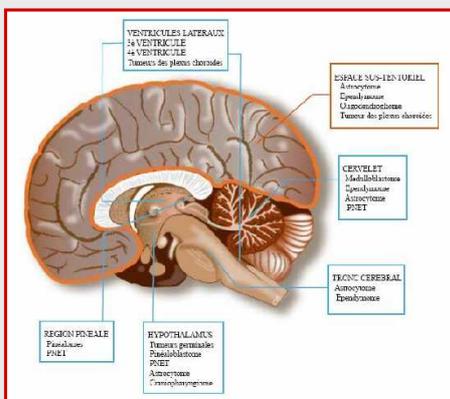
Le Thiotépa (TTP) est un agent alkylant indiqué dans le traitement de certains cancers. Il est utilisé aussi à forte dose dans le conditionnement de greffe des cellules hématopoïétiques (GCS) ou de moelle osseuse. Les effets indésirables les plus fréquemment observés concernent le système hématologique avec des cas de granulopénies et de thrombopénies et à un moindre degré, on peut observer une toxicité digestive (nausées et vomissements). Sur le plan neurologique, la toxicité observée a conduit à déterminer une dose maximale tolérée comprise entre 900 à 1125 mg/m<sup>2</sup>(1). Cependant aux posologies usuelles, les toxicités décrites sont très rares et concernent des céphalées et des vertiges. Nous rapportons deux cas de convulsions survenues chez des enfants suite à l'administration du thiotépa à forte dose (200 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J3) dans le cadre de GCS.

## MATERIEL ET METHODES

La fonction rénale a été évaluée par le calcul du DFG selon la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) qui fait intervenir la créatininémie, le sexe, l'âge et l'origine ethnique (africains) et par la formule de Schwartz qui fait intervenir l'âge, la taille et la créatininémie. La fonction hépatique a été évaluée par les dosages des ASAT, ALAT, GGT, PAL et de la Bilirubine totale.

### 1<sup>er</sup> CAS

- Patiente, 17 ans, médulloblastome, 46,7Kg, 158 cm, SC : 1,44m<sup>2</sup>, fonctions rénale et hépatique normales (DFG : 187 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> calculé par la formule MDRD).
- Survenue de crise convulsive partielle secondairement généralisée à J3 du traitement avant la greffe de CSH.
- Évolution favorable sous clonazepam.
- Pas d'antériorité des crises, pas d'antécédents particuliers.
- Pas d'évènement neurologique notable lors de la réintroduction avec prophylaxie par clonazepam.



### 2<sup>ème</sup> CAS

- Patient, 8 ans, médulloblastome, 30,2 Kg, 133 cm, SC : 1,05 m<sup>2</sup>, fonctions rénale et hépatique normales (DFG : 135 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> calculé par la formule Schwartz).
- Survenue d'un état de mal épileptique à J3 du traitement avant la greffe de CSH.
- Bilan étiologique négatif (scanner cérébral, PL).
- Évolution favorable sous clonazepam.
- Pas d'antériorité des crises, pas d'antécédents particuliers.
- Pas d'évènement neurologique notable lors de la réintroduction avec prophylaxie par clonazepam.

### 1<sup>er</sup> CAS

### 2<sup>ème</sup> CAS

	1 <sup>er</sup> CAS	2 <sup>ème</sup> CAS
<b>Dose thiotépa</b>	600 mg/m <sup>2</sup> pendant 3j 200 mg/m <sup>2</sup> /j  280 mg dans 250 mL de sérum glucosé 5 %	600 mg/m <sup>2</sup> pendant 3j 200 mg/m <sup>2</sup> /j  215 mg dans 100 mL de sérum glucosé 5 %
<b>Dose cumulée</b>	840 mg	645 mg
<b>Date de la convulsion</b>	Cure 1 J3 avant la greffe	Cure 1 J3 avant la greffe
<b>Evolution</b>	Favorable sous 10,7 mg de clonazépam en IV	Favorable pour 10,5 mg de clonazépam et 15 mg de diazépam
<b>Antériorité et comorbidité</b>	Nulle	Nulle
<b>Autres médicaments à risque</b>	Nulle	Nulle
<b>Réintroduction</b>	Prévention par clonazépam à la dose de 2 mg en IV pendant 5 jours puis une fenêtre de 1j puis 0,5 mg de clonazépam pendant 13j ; pas de convulsions.	Prévention par une dose de charge de 2,5 mg de clonazépam la veille de l'administration du thiotépa puis de 2 mg de clonazépam en IV pendant 4j puis 1 mg de clonazépam pendant 1j ; pas de convulsions.

## APPORT DE LA LITTÉRATURE

Un cas de crise convulsive est survenu après administration de TTP nécessitant l'interruption du traitement après 2 doses de 900 mg/m<sup>2</sup> (2). Au 01/09/2009, 29 observations comportant TTP comme médicament suspect ont été enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (une seule décrit la survenue de convulsions et d'œdème cérébral suite à un traitement par TTP, étoposide et carboplatine chez une fillette de 3,5 ans ce qui a pu entraîner le décès) mais l'imputabilité de cette observation reste douteuse.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Les 2 cas que nous rapportons présentent une chronologie identique et ont évolué favorablement sous traitement par clonazepam. Les 2 patients présentaient des bilans hépatiques et rénaux non perturbés. Le métabolisme du thiotépa étant dépendant du CYP 3A4, l'observation dans les deux cas d'une prise concomitante d'aprépitant, inhibiteur de ce cytochrome (3), pourrait être à l'origine d'une accumulation. Par ailleurs, la prise de tramadol par la patiente du 1<sup>er</sup> cas a pu favoriser la survenue des convulsions chez cette dernière par abaissement du seuil épileptogène. Une variabilité interindividuelle pourrait être à l'origine d'interactions entre le TTP et les comédications associées. Les 2 cas que nous rapportons, ainsi que les 27 autres cas présents dans la bases nationale de pharmacovigilance incitent à la réalisation d'une surveillance neurologique étroite des patients traités par thiotépa dans le cadre du conditionnement de GCS ainsi qu'à la vigilance quant à l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP 3A4.

(1) SN Wolff et al; High-dose N,N',N''-triethylenethiophosphoramide (thiotepa) with autologous bone marrow transplantation: phase I studies; Semin Oncol (1990)17, 2-6

(2) BH Kushner et al; Topotecan, thiotépa, and carboplatin for neuroblastoma: failure to prevent relapse in the central nervous system; Bone Marrow Transplantation (2006) 37, 271-276

(3) JP Durand et al; antiemetic neurokinin-1-antagonist aprepitant and ifosfamide-induced encephalopathy;annals of Oncology (2007) 18, 808-809.